·综述与专论·

血红素氧合酶 1 调节铁死亡在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展

曹佳岑[1,2,3]，张宏坤[1,2,3]，赵文[1,2,3]，南月敏[4*]，李冬冬[1,2,3*]

1.233030 安徽省蚌埠市，蚌埠医学院第一附属医院感染科
2.233030 安徽省蚌埠市，国家感染性疾病临床医学研究中心核心合作单位
3.233030 安徽省蚌埠市，慢性疾病免疫学基础与临床安徽省重点实验室
4.050000 河北省石家庄市，河北医科大学第三医院中西医肝病科
*通信作者：南月敏，主任医师/博士生导师；E-mail：nanyuemin@163.com
李冬冬，主治医师；E-mail：wonengxing363@163.com

【摘要】 铁死亡是一种新型的细胞程序性死亡方式，在非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）进展中发挥重要作用。研究表明，作为一种诱导型氧化酶，血红素氧合酶 1（HO-1）可以对抗氧化应激反应、抑制肝细胞坏死等，阻止或延缓 NAFLD 的进展。但 HO-1 如何通过调控铁死亡的发生进而影响 NAFLD 发生发展的作用机制研究甚少。本文通过归纳近年来相关文献，系统、全面地总结了 HO-1 通过调控铁死亡的发生对 NAFLD 的影响，探讨了 HO-1 阻止 NAFLD 发生及进展的作用机制。本文表明，在 NAFLD 中，HO-1 分别从合成抗氧化物（包括胆红素、CO 等）、激活 System Xc 系统、促进亚铁离子的蓄积等方面调控铁死亡，以期为药物干预等方法靶向性 HO-1 基因治疗 NAFLD 提供理论依据，并为 NAFLD 的深入研究提供借鉴。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病；血红素氧合酶 -1；铁死亡；综述
【中图分类号】 R 575.5 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0266

Progress of Heme Oxygenase-1 Mediated Ferroptosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

CAO Jiacen[1,2,3]，*ZHANG Hongkun*[1,2,3]，*ZHAO Wen*[1,2,3]，*NAN Yuemin*[4*]，*LI Dongdong*[1,2,3*]
1.*Department of Infection*，*the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College*，*Bengbu* 233030，*China*
2.*National Clinical Research Center for Infectious Diseases*，*Bengbu* 233030，*China*
3.*Anhui Provincial Key Laboratory of Basic and Clinical Immunology of Chronic Disease*，*Bengbu* 233030，*China*
4.*Department of Traditional and Western Medical Hepatology*，*Third Hospital of Hebei Medical University*，*Shijiazhuang* 050000，*China*
**Corresponding author*：*NAN Yuemin*，*Chief physician/Doctoral supervisor*；*E-mail*：*nanyuemin@163.com*
LI Dongdong，*Attending physician*；*E-mail*：*wonengxing363@163.com*

【Abstract】 Ferroptosis plays an important role in the progression of non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD） as a novel mode of programmed cell death. Heme oxygenase-1（HO-1），acting as an inducible oxidase，has been shown the capability of alleviating oxidative stress and hepatocyte necrosis to prevent or delay the progression of NAFLD. However，the mechanism of HO-1 regulating ferroptosis and affecting the development of NAFLD remains inadequately explored. This review provided a systematic and comprehensive summary of the effects of HO-1 on NAFLD by regulating ferroptosis，and discussed the mechanism of HO-1 in preventing the development of NAFLD by summarizing the relevant literature in recent years，and showed that HO-1 regulates ferroptosis in NAFLD through the generation of antioxidants（such as bilirubin and CO），activation of the System Xc system，and facilitation of ferrous ion accumulation，in order to provide a theoretical basis for targeting HO-1 gene therapy for NAFLD by methods such as pharmacological interventions and provide a reference for further research.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease；Heme oxygenase-1；Ferroptosis；Review

基金项目：安徽省自然科学基金资助项目（2108085QH314）；安徽省卫生健康科研项目（AHWJ2022b078）；天晴肝病基金（TQGB20210163）

引用本文：曹佳岑，张宏坤，赵文，等. 血红素氧合酶 1 调节铁死亡在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0266.［www.chinagp.net］

CAO J C，ZHANG H K，ZHAO W，et al. Progress of heme oxygenase-1 mediated ferroptosis in non-alcoholic fatty liver disease［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

本文数字出版日期：2023-08-29

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）是一种遗传－环境－代谢应激相关性疾病，在我国发病率逐年上升，已成为危害人类健康的公共卫生问题。流行病学调查显示，全球 NAFLD 患者高达 20 亿，患病率约为 29.38%，相关死亡率约为每年 2.39%。到 2030 年，NAFLD 患病率预计将增加 18%[1]。因此 NAFLD 目前是我国乃至世界疾病防治的重要课题之一。

NAFLD 发病机制复杂，涉及肝内脂质过氧化、肝细胞炎症反应、铁死亡等多个病理生理过程。血红素氧合酶 1（heme oxygenase-1，HO-1）是血红素代谢的关键酶，HO-1 及其代谢产物在慢性肝病发生、发展中发挥抗脂质代谢、氧化应激、炎症反应及细胞凋亡等功能[2]，提示 HO-1 在保护肝组织细胞方面可能发挥重要生物学作用。铁死亡是一种铁和脂毒性依赖的调节性细胞死亡，是区别于细胞凋亡、坏死和自噬的新型细胞程序性死亡方式[3]。研究表明，铁死亡与非酒精性脂肪性肝病的发生、发展密切相关，NAFLD 中铁死亡发生导致肝细胞炎症、纤维增生及肝损伤加剧[4]。目前有研究提示 HO-1 可通过调控铁死亡影响 NAFLD 的发生及进展，然而 HO-1 对铁死亡的具体作用机制尚不十分明确，探明其调控机制有助于进一步阐明 NAFLD 的病理过程，并为其预防、治疗及延缓进展提供新的策略。

本文系统、全面总结了 HO-1、铁死亡在 NAFLD 发生发展中的作用机制，深入探讨了 HO-1 在 NAFLD 进展中如何调控铁死亡、抑制氧化应激及阻止脂质过氧化的具体分子机制。本综述有望为 NAFLD 的诊断提供新的分子标识，亦为该病的防治提供一条崭新的理论线索和策略，具有重要的转化医学意义。

1 本文文献检索策略

计算机检索 PubMed、中国知网等数据库，检索时间设定为建库至 2023 年 2 月，中文检索词包括“非酒精性脂肪性肝病”“血红素氧合酶 -1”“铁死亡”“抗氧化应激反应”“脂质过氧化”，英文检索词包括“Non-alcoholic fatty liver disease”“Heme oxygenase-1”“Ferroptosis”“antioxidative stress response”“lipid peroxidation”。纳入标准：文献内容涉及 HO-1 对 NAFLD 发生和发展的影响、铁死亡的发生机制和铁死亡在 NAFLD 中的作用。排除标准：与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献。最终纳入文献 56 篇。

2 HO 的生物学特性

HO 是参与血红素代谢的关键酶，广泛分布于哺乳动物的组织和器官中。其最重要的功能是调节血红素代谢，此外还参与铁代谢、氧化应激和病原体反应等[5]。近年研究发现，HO 在动物体内可表现出 3 种存在形式：HO-1、HO-2 和 HO-3[6]。

HO-1 也称热休克蛋白 32（heat shock proteins 32，HSP32），是一种诱导型酶，相对分子量介于 30~32 kD。主要分布于单核－巨噬细胞系统的微粒体中，在实质脏器、骨髓和网状内皮细胞中表达量较高。研究表明 HO-1 是一种重要的应激蛋白，在应激状态下表达适量增加可以通过减轻细胞损伤、蛋白质氧化及脂质过氧化来抵御应激反应。HO-2 为组织型同工酶，是生理状态下 HO 的主要存在形式，主要分布于大多数组织的内皮细胞和神经元细胞的线粒体内，包括脑、视网膜、血管内皮和睾丸中。HO-3 为组织型同工酶，在脑、肝、肾和睾丸等器官中表达，其不具有催化血红素分解的活性。

3 HO-1 阻缓 NAFLD 的进展

NAFLD 的病理生理机制复杂，涉及肝内脂质过氧化、离子转运失衡、肝细胞损伤、炎症浸润等多个环节。已有研究发现，HO-1 可通过抑制活性氧自由基（reactive oxygen species，ROS）依赖的内质网应激及其介导的坏死性凋亡等机制[7]，在 NAFLD 发生发展过程中发挥抗氧化应激、抗脂质代谢、抗纤维化、抑制细胞凋亡等重要生物学效应[8-10]。

3.1 抗脂质代谢

HO-1 可以增加脂联素水平，提高胰岛素的敏感性，增强脂肪酸氧化[11]，提高葡萄糖摄取能力，并有效降低三酰甘油水平[12]。NAFLD 患者中低表达的还原性谷胱甘肽（glutathione，GSH）提示 HO-1 的代偿性表达增高是对抗脂质过氧化引起的适应性反应，一定程度上能延缓 ROS 持续增加造成的组织细胞氧化应激损伤，在非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）发展进程中起关键作用。

3.2 抗氧化应激

Nrf2/HO-1 信号通路在 NAFLD 进展过程中发挥着重要作用，参与调节氧化－抗氧化轴平衡，抑制 NAFLD 中的内质网应激和脂质积累[13]。核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）通过激活其下游 HO-1 的反应性表达，促进 CO、Fe^{2+} 及胆绿素的生成，逆转 NAFLD 的发展进程。该通路也可抑制活化的蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）及还原型辅酶Ⅱ（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）活性，清除蓄积的氧化产物，逆转肝细胞氧化应激损伤，延缓或阻止 NASH 的进展[2]。任柏樾等[14]通过高脂纯化饲养法建立 NASH 小鼠模型证实泽明红山颗粒可激活 Nrf2/HO-1 通路来改善 NASH 肝损伤。

3.3 抗炎症反应

在许多炎症动物模型中发现，HO-1 的高表达能明显下调黏附分子的表达和白细胞黏附，抑制脂多糖诱导的炎症细胞因子的产生[15]，发挥抗炎作用。在 NAFLD 进展过程中，肝细胞大量脂肪蓄积引起肝细胞内 ROS 增加，激活核转录因子 NF-κB，启动炎症反应。XU 等[16]通过构建 NAFLD 小鼠模型，发现 Nrf2/HO-1 通路可抑制巨噬细胞中促炎细胞因子和 NO 的产生，并下调 IL-6 和 TNF-α 水平，对抗肝脏炎症。

3.4 抗细胞凋亡

HO-1 升高可以激活周期素依赖激酶抑制剂（p21），阻滞细胞周期，减少 Caspase-8、Caspase-10 的表达，抑制细胞凋亡。NAN 等[17]发现 HO-1 激动剂 hemin 或 Ad-HO-1 干预可上调 HO-1 表达量，降低肝脏硫代巴比妥酸反应物（thiobarbituric acidreactive substance，TBARS）水平，减轻蛋氨酸、胆碱缺乏饲料（methionine-and-choline deficient diet，MCD）诱导的肝细胞凋亡损伤。另外，HO-1 代谢产物 CO 可使肝细胞和肝窦细胞中 Bcl-2 表达增加或 Bax 表达减少，抑制肝脏缺血再灌注介导的细胞凋亡[18]。

3.5 自噬反应

研究表明，HO-1 可诱导细胞自噬减轻肝脏炎症，改善急性肝功能衰竭以及肝脏缺血再灌注损伤[19]。内源性 HO-1 通过介导 p38 MAPK 磷酸化、LC3 和 PI3K 上调等途径促进自噬信号传导，抑制 Caspase-3 介导的细胞凋亡，保护肝细胞。相反，使用 HO-1 抑制剂降低 HO-1 活性则加速脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）引起的肝细胞死亡[20]。

4 铁死亡在 NAFLD 中的作用

铁死亡是一种复杂的细胞死亡方式，受到多种细胞代谢途径的调控[21]，其机制为铁依赖的广泛脂质过氧化作用及 ROS 堆积[22]，并伴有谷胱甘肽的消耗，从而影响细胞的正常功能。过度的脂质过氧化损害细胞膜的流动性、通透性和细胞完整性，最终导致细胞死亡[23]。研究显示，肝细胞铁死亡与 NAFLD 的发生发展密切相关，当血清铁 >1.5×ULN 时，肝细胞即发生炎症反应伴星状细胞活化，表明血清铁水平的升高是 NASH 进展的独立危险因素。此外，在 NAFLD 患者中可观察到血清铁蛋白水平显著升高和肝组织内铁的蓄积，即铁过量积累导致的氧化应激损害在肝损伤的发病机制中起重要作用[24]。SURUSAKI 等[25]发现铁死亡通过触发单纯肝脂肪变性（nonalcoholic fatty liver，NAFL）的炎症反应，加快了 NASH 的进展。该研究通过建立 NAFLD 动物模型，发现在 NAFLD 早期肝细胞铁死亡的发生显著早于细胞凋亡，导致了严重的肝脏损害；铁死亡抑制剂（包括铁螯合剂和抗氧化剂）可以有效地对抗肝细胞死亡，减轻肝细胞炎症反应和纤维化，从而改善肝功能。越来越多的研究表明，铁稳态失衡、脂质过氧化、System Xc-GSH-GPX4 轴失衡、胰岛素抵抗等多种途径诱导铁死亡参与 NAFLD 的发生发展[26-28]。

4.1 铁稳态失衡

各种原因引起肝组织铁代谢紊乱，导致大量游离铁（Fe^{3+}）生成增加，使肝内细胞对铁死亡的敏感性显著提升。Fe^{3+} 进入到细胞质和线粒体基质后，氧化还原成具有活性的二价铁（Fe^{2+}），过量亚铁离子（Fe^{2+}）会导致铁稳态失衡，形成不稳定铁池，催化氧自由基产生。在电子转移过程中，O_2 接受电子形成过氧化氢（H_2O_2），Fe^{2+} 与 H_2O_2 通过芬顿（Fenton）反应生成对细胞有较强毒性的高反应性羟基自由基，这些自由基会与磷脂细胞膜上的多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid，PUFA）协同启动脂质过氧化反应，诱导细胞铁死亡[23]。肝脏中异常的铁蓄积可能是由于肝铁输出蛋白 FPN1 的下调和铁输入蛋白 DMT1 和 Trf1 的上调，从而启动 Fenton 反应，加速脂质 ROS 的蓄积，诱导铁死亡的发生和 NAFLD 的进展[29]。

4.2 脂质过氧化

脂质过氧化是铁死亡的主要驱动因素，NAFLD 发生时，肝细胞内脂质蓄积增多引起的脂质过氧化，导致 ROS 大量生成。脂质的过氧化是铁和氧气协同参与催化的链式反应，当细胞内 ROS 的蓄积量超过抗氧化物质的清除能力时，生物膜上的磷脂、酶和 PUFA 等大分子物质在脂氧合酶（Lipoxygenase，LOX）催化下反应形成有毒的脂质过氧化物（L-OOH），从而改变细胞膜的流动性和通透性、线粒体的结构和功能等，最终损害细胞膜稳定性，细胞发生铁死亡[30]。LI 等[31]在动物研究中发现，铁死亡诱导剂谷胱甘肽过氧化物酶 4 抑制剂（RSL3）加重了 MCD 诱导的 NASH 小鼠模型中的肝脂质积累，而 Fe^{2+} 和花生四烯酸（arachidonic acid，AA）代谢水平的增加协同促进脂质过氧化，加快 NASH 脂肪变性、氧化应激、炎症和肝细胞损伤；铁螯合剂去铁胺（DFO）使脂质蓄积和肝脏三酰甘油水平显著降低，延缓 NASH 进展。

4.3 System Xc-GSH-GPX4 轴失衡

System Xc 系统是由二硫键构成的氨基酸反向转运蛋白体，介导胞内外胱氨酸和谷氨酸之间的运输，是细胞中抗氧化系统的重要部分之一。胱氨酸进入细胞转化为半胱氨酸（cysteine，cys），参与 GSH 的合成。而 GSH 作为谷胱甘肽过氧化物酶 4（Recombinant Glutathione Peroxidase 4，GPX4）的还原剂，是 GPX4 降低 ROS 和活性氮、抑制脂质过氧化物形成、发挥抗氧化作用的必要辅助因子。在 NAFLD 的初期，大量沉积的脂滴在肝细胞内发生 β 氧化，当生成的 ROS 超过

GPX4 的清除能力时，会诱导肝内长链 PUFA 的大量消耗，降低细胞膜稳定性，改变线粒体的结构和功能，从而诱发肝损伤和炎症。ZHU 等[32]研究发现 GPX4 缺失组肝细胞的脂滴积累和活性氧水平更高，提示 GPX4 在细胞防御脂质过氧化中的重要性，能够减轻肝脏的氧化应激和清除脂质过氧化物，从而进一步减少肝脏炎症因子的募集和凋亡信号通路的激活。

4.4 胰岛素抵抗

NAFLD/NASH 的主要诱因多为糖尿病、肥胖等，胰岛素抵抗是 NAFLD 进展的关键一步[33]。有证据显示体内铁水平和胰岛素信号之间密切相关，铁代谢标志物有助于诱导 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）发病机制早期的脂肪细胞胰岛素抵抗，铁代谢的两个标志铁蛋白和转铁蛋白也与脂联素水平呈负相关，而胰岛素抵抗及其引起的早期高胰岛素血症可以加快 NAFLD 进展，是 NAFLD 肝纤维化的危险因素之一[34]。

5 HO-1 介导铁死亡在 NAFLD 中的作用

脂质过氧化诱导氧化应激损伤是 NAFLD 发生发展的重要因素，尚不明确 HO-1 作为强抗氧化剂在 NAFLD 中能否延缓肝细胞铁死亡发生。HO-1 介导铁死亡的途径目前有两种观点，一方面血红素代谢反应可以将血红素蛋白和血红素等氧化剂转化为胆红素、胆绿素和 CO，而表现出抗氧化的细胞保护作用。研究证实，在 Erastin 诱导的肝癌细胞中高表达 HO-1 可以通过抗氧化应激反应减轻细胞铁死亡[35]。GAO 等[36]发现 Nrf2-ARE 信号通路促进 HO-1 的表达，减少脂质过氧化引起的铁死亡，改善高脂饮食（high-fat diet，HFD）诱导的非酒精性脂肪性肝病。另一方面，HO-1 的过度激活通过释放大量亚铁离子、导致不稳定的铁池蓄积及相应的有害循环效应加剧氧化应激[37]。研究表明，HO-1 的高表达增加了肝内游离铁含量，Fe^{2+} 也是脂氧合酶亚基的重要组成部分，脂氧合酶可催化脂质过氧化[38]，参与铁死亡过程，加快肝细胞损伤。这种双面效应使 HO-1 成为一把双刃剑。

此外，在 NAFLD 的进展过程中，肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）的活化是肝纤维化发生发展的关键环节，靶向性抑制 HSC 的活化是有效减缓 NAFLD 进程的关键之一。ZHANG 等[39]研究发现，索拉非尼和 Erastin 能靶向诱导 HSC 铁死亡。异甘草酸镁可增强 HO-1 表达，导致细胞内铁积累和脂质过氧化物集聚，诱发 HSC 铁死亡，抑制肝纤维化形成。因此，靶向激活 HO-1 促进 HSC 铁死亡可能成为治疗肝纤维化及延缓 NAFLD 进展的新途径。

5.1 Nrf2/HO-1 信号通路抗氧化应激抑制铁死亡

现有证据表明 Nrf2 作为体内重要的转录因子，通过调节谷胱甘肽、铁和脂质的代谢以及线粒体功能，参与机体抗氧化应激环节，激活调节铁死亡各种靶基因的表达[40]。体内自由基增多可诱导 Nrf2-keap1 复合体的解离，活化的 Nrf2 蛋白通过核转位结合在 HO-1 基因启动子的抗氧化反应元件（ARE）上，并启动下游抗氧化应激基因的转录，包括 HO-1 及铁蛋白重链（ferritin，heavy polypeptide 1，FTH1）的转录和表达，减少 ROS 引起的细胞损伤，维持机体氧化还原稳态。LI 等[41]的研究发现，人参环氧炔醇（Panaxydol，PX）可以通过激活 Keap1-Nrf2/HO-1 信号传导抑制脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的铁死亡和炎症反应，间接表明 Nrf2/HO-1 是细胞铁死亡的重要负调节因子。除此以外，Nrf2 可以影响编码 GSH 合成蛋白的基因，如溶质载体蛋白 7 家族成员 11（recombinant solute carrier family 7，member 11，SLC7A11）、GCLC/GLCM 和 GSS[42]，抑制过氧化物生成。LIN 等[43]发现下调 SLC7A11 表达可导致胱氨酸依赖性谷胱甘肽过氧化物酶活性降低、脂质过氧化上升，最终导致细胞铁死亡。因此，激活 Nrf2/HO-1 通路能够减轻氧化应激，抵抗炎症反应，在抑制铁死亡方面有一定的作用。

5.1.1 HO-1 及其代谢产物的抗氧化作用抑制铁死亡：HO-1 作为重要的抗氧化因子，能清除蓄积的氧化产物，在氧化应激相关肝损伤中发挥重要作用。此外，HO-1 的激活促进 System Xc 系统的表达，加速胱氨酸 / 谷氨酸的转运，从而清除累积的 LPO，降低细胞对铁死亡的敏感性。

HO-1 活性的增强可以促进血红素降解，其产物胆红素作为天然的抗氧化剂，可氧化成胆绿素，胆绿素又可以在胆绿素还原酶的作用下还原为胆红素，这一氧化还原循环可使胆红素抗氧化作用进一步放大，清除体内过量的超氧化物和过氧化氢自由基，帮助细胞逃避部分氧化应激，一定程度上还可以改变细胞内铁的分布，减少细胞铁的吸收。除此以外，HO-1 分解代谢生成的 CO 可阻断电子在细胞色素 C 氧化酶（COX）的传递，影响电子传递链氧化还原、ROS 生成增加及抗氧化防御系统失衡。YAO 等[44]发现 CO 可显著降低胱硫醚 β-合酶（CBS）蛋白的表达，从而降低谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）的活性，提高细胞内 ROS 浓度，诱导细胞铁死亡。近年来有研究表明，生理剂量 CO 可作为细胞内第二信使靶向促进线粒体再生，恢复线粒体膜电位，从而降低线粒体活性氧簇的产生[45]，但其与铁死亡的关系尚不清楚。

5.1.2 HO-1 导致细胞内亚铁离子蓄积促进铁死亡：部分研究认为，Nrf2/HO-1 途径可以促进 Nrf2 的核转位，上调 HO-1 表达，从而催化血红素降解，促进游离铁的释放，诱导细胞铁死亡。HO-1 也被证实可以通过刺激

转铁蛋白受体（TFR）升高和SLC40A1降低，导致细胞内Fe^{2+}积累。而不稳定的铁蓄积也会增加HO-1的表达，在HO-1上调和铁积累之间恶性循环，加剧铁死亡。SLC7A11基因编码胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白（xCT），参与调节铁超载-铁死亡过程，DONG等[46]发现SLC7A11可负性调控Nrf2/HO-1的信号传导，HO-1由于细胞内ROS的积累而被激活，加剧HO-1与Fe^{2+}的恶性循环效应。TANG等[47]则发现敲除HO-1基因或使用HO-1抑制剂锌原卟啉（Znic protoporphyrin，ZnPP）则可以抑制HO-1过度表达，促进Fe^{2+}特异性结合，进而逃避HO-1与亚铁离子积累之间的有害循环效应，进一步抑制氧化产物的产生，以减少ROS过载，阻断脂质过氧化造成的铁死亡。

5.2 HO-1上调铁蛋白表达抑制铁死亡

早在1992年，BALLA等[48]已经证实，在暴露于H_2O_2诱导的氧化应激下的内皮细胞中，HO-1表达增加伴随着铁蛋白的升高，其可能是增加血红素降解释放Fe^{2+}导致的。铁蛋白是一种螯合铁离子的保护蛋白，其抗氧化性取决于对铁离子的高螯合能力和H链的亚铁氧化酶活性。SOARES等[49]发现HO-1不仅具有抗氧化作用，且能增加铁蛋白水平、增强内质网ATP依赖性铁转运泵的活性，促进铁的流出，并降低细胞中的铁含量，对逃避细胞铁死亡有一定的作用。

铁蛋白自噬是细胞内的铁蛋白被核受体辅激活因子4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）特异性识别后在溶酶体中发生铁蛋白降解和铁释放的过程。铁蛋白自噬过程启动后，细胞内的铁蛋白降解释放游离Fe^{2+}，导致细胞不稳定铁含量的增加，过多的Fe^{2+}通过芬顿反应在短期内产生大量ROS，使细胞对铁死亡敏感。铁蛋白自噬驱动的不稳定铁池的蓄积已经成为普遍认同的铁死亡途径之一，但其与HO-1的关系尚不明确。

6 总结

脂质代谢紊乱和氧化应激是慢性肝脏疾病发生发展的关键因素之一，而目前研究已证实HO-1在抗炎、抗凋亡、抗氧化应激、抗脂质代谢等方面发挥着重要作用。大量的动物和人体研究现已提供有力证据支持铁死亡在NAFLD发病机制中的关键作用，可能是预防NAFLD发展的一个潜在治疗靶点[31，50-51]。如上文所述，笔者认为HO-1在调控铁死亡触发的NAFLD进展中可能具有抗氧化应激反应的正性作用，延缓并减轻肝脏氧化应激带来的损伤，然而HO-1参与调控铁死亡的机制仍不明确，上调HO-1导致的亚铁离子蓄积是否会加速铁死亡的发生尚未证实，铁死亡在促进NAFLD发生发展过程中的具体生物学功能尚未得到充分验证，通过抑制铁死亡治疗NAFLD是否具有临床可行性仍有待进一步探究。目前亟需开展多中心、双盲、前瞻性、大样本的NAFLD临床研究证明HO-1与铁死亡的相关性。准确理解HO-1在NAFLD中的作用，铁死亡与HO-1、NAFLD间的关系，有利于形成更有效、更精准的NAFLD治疗新策略，有利于抗NAFLD药物的研发。

作者贡献：曹佳岑负责文章的构思与设计、论文撰写；李冬冬负责论文修订、文章的质量控制、对文章整体负责，监督管理；张宏坤、赵文负责研究资料的收集与整理；南月敏负责文章指导及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］LIU J Y，TIAN Y，FU X，et al. Estimating global prevalence，incidence，and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease from 2000 to 2021：systematic review and meta-analysis［J］. Chin Med J，2022，135（14）：1682-1691. DOI：10.1097/CM9.0000000000002277.

［2］LI D D，YUAN X W，DONG S M，et al. Heme oxygenase-1 prevents non-alcoholic steatohepatitis through modulating mitochondrial quality control［J］. Acta Physiol，2023，237（3）：e13918. DOI：10.1111/apha.13918.

［3］DIXON S J，PRATT D A. Ferroptosis：a flexible constellation of related biochemical mechanisms［J］. Mol Cell，2023，83（7）：1030-1042. DOI：10.1016/j.molcel.2023.03.005.

［4］XIANG X H，GAO J B，SU D Y，et al. The advancements in targets for ferroptosis in liver diseases［J］. Front Med，2023，10：1084479. DOI：10.3389/fmed.2023.1084479.

［5］CONSOLI V，SORRENTI V，GROSSO S，et al. Heme oxygenase-1 signaling and redox homeostasis in physiopathological conditions［J］. Biomolecules，2021，11（4）：589. DOI：10.3390/biom11040589.

［6］STEC D E，JR HINDS T D. Natural product heme oxygenase inducers as treatment for nonalcoholic fatty liver disease［J］. Int J Mol Sci，2020，21（24）：9493. DOI：10.3390/ijms21249493.

［7］LI D D，ZHAO D D，DU J H，et al. Heme oxygenase-1 alleviated non-alcoholic fatty liver disease via suppressing ROS-dependent endoplasmic reticulum stress［J］. Life Sci，2020，253：117678. DOI：10.1016/j.lfs.2020.117678.

［8］李卓，陈梦璇，汪苇杭，等. Mn-SOD通过GSK-3β影响HO-1和Drp1的抗氧化应激减轻MTX相关肝细胞损伤［J］. 中南大学学报：医学版，2022，47（9）：1191-1199. DOI：10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220305.

［9］HAN S T，LIN F Y，QI Y C，et al. HO-1 contributes to luteolin-triggered ferroptosis in clear cell renal cell carcinoma via increasing the labile iron pool and promoting lipid peroxidation［J］. Oxid Med Cell Longev，2022，2022：3846217. DOI：10.1155/2022/3846217.

［10］HU L，TIAN K，ZHANG T，et al. Cyanate induces oxidative stress injury and abnormal lipid metabolism in liver through Nrf2/HO-1［J］. Molecules，2019，24（18）：3231. DOI：10.3390/molecules24183231.

［11］WEI R R，ZHAO Y Q，WANG J，et al. Tagitinin C induces

ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells［J］. Int J Biol Sci，2021，17（11）：2703-2717. DOI：10.7150/ijbs.59404.

［12］PENGNET S，SUMARITHUM P，PHONGNU N，et al. Naringin attenuates fructose-induced NAFLD progression in rats through reducing endogenous triglyceride synthesis and activating the Nrf2/HO-1 pathway［J］. Front Pharmacol，2022，13：1049818. DOI：10.3389/fphar.2022.1049818.

［13］JIN M Y，WEI Y F，YU H，et al. Erythritol improves nonalcoholic fatty liver disease by activating Nrf2 antioxidant capacity［J］. J Agric Food Chem，2021，69（44）：13080-13092. DOI：10.1021/acs.jafc.1c05213.

［14］任柏樾，卢秉久. 泽明红山颗粒激活 Nrf2/HO-1 通路抑制非酒精性脂肪性肝炎小鼠肝损伤［J］. 解剖科学进展，2021，27（3）：350-353，357. DOI：10.16695/j.cnki.1006-2947.2021.03.024.

［15］LI S W，TAKAHARA T，QUE W T，et al. Hydrogen-rich water protects against liver injury in nonalcoholic steatohepatitis through HO-1 enhancement via IL-10 and Sirt 1 signaling［J］. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2021，320（4）：G450-463. DOI：10.1152/ajpgi.00158.2020.［PubMed］

［16］XU Q S，FAN Y H，LOOR J J，et al. Aloin protects mice from diet-induced non-alcoholic steatohepatitis via activation of Nrf2/HO-1 signaling［J］. Food Funct，2021，12（2）：696-705. DOI：10.1039/d0fo02684k.

［17］NAN Y M，WANG R Q，ZHAO S X，et al. Heme oxygenase-1 prevents non-alcoholic steatohepatitis through suppressing hepatocyte apoptosis in mice［J］. Lipids Health Dis，2010，9：124. DOI：10.1186/1476-511X-9-124.

［18］RYTER S W. Therapeutic potential of heme oxygenase-1 and carbon monoxide in acute organ injury，critical illness，and inflammatory disorders［J］. Antioxidants，2020，9（11）：1153. DOI：10.3390/antiox9111153.

［19］CAI X P，HUA S Y，DENG J W，et al. Astaxanthin activated the Nrf2/HO-1 pathway to enhance autophagy and inhibit ferroptosis，ameliorating acetaminophen-induced liver injury［J］. ACS Appl Mater Interfaces，2022，14（38）：42887-42903. DOI：10.1021/acsami.2c10506.

［20］HU J J，ZHU Z J，YING H L，et al. Oleoylethanolamide protects against acute liver injury by regulating nrf-2/HO-1 and NLRP3 pathways in mice［J］. Front Pharmacol，2020，11：605065. DOI：10.3389/fphar.2020.605065.

［21］邓玉娇. 罗格列酮抑制 ACSL4 介导的脂质过氧化通路调控 HUVEC 铁死亡［D］. 天津：天津医科大学，2020.

［22］JIANG X J，STOCKWELL B R，CONRAD M. Ferroptosis：mechanisms，biology and role in disease［J］. Nat Rev Mol Cell Biol，2021，22（4）：266-282. DOI：10.1038/s41580-020-00324-8.

［23］URSINI F，MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis：the role of GSH and GPx4［J］. Free Radic Biol Med，2020，152：175-185. DOI：10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.

［24］LIU B，YI W，MAO X X，et al. Enoyl coenzyme A hydratase 1 alleviates nonalcoholic steatohepatitis in mice by suppressing hepatic ferroptosis［J］. Am J Physiol Endocrinol Metab，2021，320（5）：E925-E937. DOI：10.1152/ajpendo.00614.2020.

［25］TSURUSAKI S，TSUCHIYA Y，KOUMURA T，et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis［J］. Cell Death Dis，2019，10（6）：449. DOI：10.1038/s41419-019-1678-y.

［26］LIU Y，WAN Y C，JIANG Y，et al. GPX4：the hub of lipid oxidation，ferroptosis，disease and treatment［J］. Biochim Biophys Acta Rev Cancer，2023，1878（3）：188890. DOI：10.1016/j.bbcan.2023.188890.

［27］WU J，WANG Y，JIANG R T，et al. Ferroptosis in liver disease：new insights into disease mechanisms［J］. Cell Death Discov，2021，7（1）：276. DOI：10.1038/s41420-021-00660-4.

［28］TONG J，LI D J，MENG H B，et al. Targeting a novel inducible GPX4 alternative isoform to alleviate ferroptosis and treat metabolic-associated fatty liver disease［J］. Acta Pharm Sin B，2022，12（9）：3650-3666. DOI：10.1016/j.apsb.2022.02.003.

［29］CHEN J Y，LI X P，GE C D，et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease［J］. Cell Death Differ，2022，29（3）：467-480. DOI：10.1038/s41418-022-00941-0.

［30］LI J，CAO F，YIN H L，et al. Ferroptosis：past，present and future［J］. Cell Death Dis，2020，11（2）：88. DOI：10.1038/s41419-020-2298-2.

［31］LI X Y，WANG T X，HUANG X M，et al. Targeting ferroptosis alleviates methionine-choline deficient （MCD）-diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity［J］. Liver Int，2020，40（6）：1378-1394. DOI：10.1111/liv.14428.

［32］ZHU Z X，ZHANG Y，HUANG X H，et al. Thymosin beta 4 alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting ferroptosis via up-regulation of GPX4［J］. Eur J Pharmacol，2021，908：174351. DOI：10.1016/j.ejphar.2021.174351.

［33］张闪闪. 高脂性肥胖诱导的肝脏铁缺乏对胰岛素抵抗的影响及机制研究［D］. 武汉：华中科技大学，2017.

［34］MOU Y H，WANG J，WU J C，et al. Ferroptosis，a new form of cell death：opportunities and challenges in cancer［J］. J Hematol Oncol，2019，12（1）：34. DOI：10.1186/s13045-019-0720-y.

［35］CAPELLETTI M M，MANCEAU H，PUY H，et al. Ferroptosis in liver diseases：an overview［J］. Int J Mol Sci，2020，21（14）：4908. DOI：10.3390/ijms21144908.

［36］GAO G，XIE Z S，LI E W，et al. Dehydroabietic acid improves nonalcoholic fatty liver disease through activating the Keap1/Nrf2-ARE signaling pathway to reduce ferroptosis［J］. J Nat Med，2021，75（3）：540-552. DOI：10.1007/s11418-021-01491-4.

［37］KWON M Y，PARK E，LEE S J，et al. Heme oxygenase-1 accelerates erastin-induced ferroptotic cell death［J］. Oncotarget，2015，6（27）：24393-24403. DOI：10.18632/oncotarget.5162.

［38］LIAO S J，HUANG M，LIAO Y L，et al. HMOX1 promotes ferroptosis induced by erastin in lens epithelial cell through modulates Fe^{2+} production［J］. Curr Eye Res，2023，48（1）：25-33. DOI：10.1080/02713683.2022.2138450.

［39］ZHANG Z L，GUO M，SHEN M，et al. The BRD7-P53-SLC25A28 axis regulates ferroptosis in hepatic stellate cells［J］. Redox Biol，2020，36：101619. DOI：10.1016/j.redox.2020.101619.

[40] SHEN X H，HU B，XU G T，et al. Activation of Nrf2/HO-1 pathway by glycogen synthase kinase-3β inhibition attenuates renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats [J]. Kidney Blood Press Res，2017，42（2）：369-378. DOI：10.1159/000477947.

[41] LI J C，LU K M，SUN F L，et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway [J]. J Transl Med，2021，19（1）：96. DOI：10.1186/s12967-021-02745-1.

[42] KERINS M J，OOI A. The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis [J]. Antioxid Redox Signal，2018，29（17）：1756-1773. DOI：10.1089/ars.2017.7176.

[43] LIN C H，LIN P P，LIN C Y，et al. Decreased mRNA expression for the two subunits of system xc（-），SLC3A2 and SLC7A11，in WBC in patients with schizophrenia：evidence in support of the hypo-glutamatergic hypothesis of schizophrenia [J]. J Psychiatr Res，2016，72：58-63. DOI：10.1016/j.jpsychires.2015.10.007.

[44] YAO X X，YANG P，JIN Z K，et al. Multifunctional nanoplatform for photoacoustic imaging-guided combined therapy enhanced by CO induced ferroptosis [J]. Biomaterials，2019，197：268-283. DOI：10.1016/j.biomaterials.2019.01.026.

[45] HUANG Y，YE Z，MA T J，et al. Carbon monoxide（CO）modulates hydrogen peroxide（H_2O_2）-mediated cellular dysfunction by targeting mitochondria in rabbit lens epithelial cells [J]. Exp Eye Res，2018，169：68-78. DOI：10.1016/j.exer.2018.01.023.

[46] DONG H，QIANG Z Z，CHAI D D，et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1 [J]. Aging，2020，12（13）：12943-12959. DOI：10.18632/aging.103378.

[47] TANG Z M，JU Y H，DAI X C，et al. HO-1-mediated ferroptosis as a target for protection against retinal pigment epithelium degeneration [J]. Redox Biol，2021，43：101971. DOI：10.1016/j.redox.2021.101971.

[48] BALLA G，JACOB H S，BALLA J，et al. Ferritin：a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium [J]. J Biol Chem，1992，267（25）：18148-18153.

[49] SOARES M P，SELDON M P，GREGOIRE I P，et al. Heme oxygenase-1 modulates the expression of adhesion molecules associated with endothelial cell activation [J]. J Immunol，2004，172（6）：3553-3563. DOI：10.4049/jimmunol.172.6.3553.

[50] GAUTHERON J，GORES G J，RODRIGUES C M P. Lytic cell death in metabolic liver disease [J]. J Hepatol，2020，73（2）：394-408. DOI：10.1016/j.jhep.2020.04.001.

[51] CHEN Z，TIAN R F，SHE Z G，et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Free Radic Biol Med，2020，152：116-141. DOI：10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025.

（收稿日期：2023-04-15；修回日期：2023-07-21）
（本文编辑：贾萌萌）